

## Неэмпирическое квантовохимическое моделирование реакций присоединения *N*-нуклеофилов к ацетиленовым субстратам

Винник О.Н., Витковская Н.М.

Иркутский государственный университет, г. Иркутск, ул. Карла Маркса 1.;  
тел: 89027667781; E-mail: La\_innik@mail.ru

Взаимодействие аммиака, имидазола и пиридина с ацетиленом, цианоацетиленом и фенилцианоацетиленом исследовано в рамках методов MP2/6-31G\*//HF/6-31G\* и MP2/6-31G\*//MP2/6-31G\* для газовой фазы и с учетом эффектов растворителя. Присоединение *N*-нуклеофилов к ацетиленам приводит через образование слабо связанных предреакционных комплексов к цвиттерионным аддуктам, при этом аддукты *цис*-строения термодинамически и кинетически более устойчивы, чем их *транс*-аналоги.

### Введение

Реакции нуклеофильного присоединения к тройной связи (винилирования) в условиях основного и суперосновного катализа нашли широкое применение в тонком органическом синтезе<sup>1</sup>. Предпринятое в последние годы систематическое изучение взаимодействий азотсодержащих нуклеофилов с электронодефицитными ацетиленами привело к открытию новых реакций и позволило получить новые соединения, перспективные, в частности, для разработки лекарственных средств<sup>2</sup>. Механизмы этих реакций к настоящему времени не достаточно изучены.

Целью данной работы является определение пространственного и электронного строения аддуктов аммиака, имидазола и пиридина с ацетиленом, цианоацетиленом и фенилцианоацетиленом и оценка их термодинамической и кинетической устойчивости.

### Методика расчета

Оптимизация геометрических параметров исследуемых структур проведена в рамках метода Хартри-Фока с использованием базиса 6-31G\*. В этом же приближении рассчитывались колебательные поправки. Расчет энергии для найденных стационарных точек выполнен с учетом корреляционных эффектов во втором порядке теории возмущений Меллера-Плессе (MP2/6-31G\*//HF/6-31G\*), для некоторых точек оптимизация геометрических параметров проведена на уровне MP2/6-31G\*//MP2/6-31G\*. Для учета влияния растворителя использована континуальная модель IEFPCM<sup>6</sup>.

Для всех стационарных точек исследовалось число отрицательных собственных значений матрицы Гессе, связь найденных переходных состояний с соответствующими минимумами на поверхности потенциальной энергии (ППЭ) доказывалась спуском по координате реакции<sup>3</sup>. Все расчеты выполнены по программам GAMESS<sup>4</sup> и Gaussian-98<sup>5</sup>.

### Обсуждение результатов

Нуклеофильная атака тройной связи приводит к искажению линейной структуры алкинов с образованием продуктов *цис*- и *транс*-строения. Все исследованные аддукты аммиака, имидазола и пиридина с ацетиленом, цианоацетиленом и фенилцианоацетиленом эндотермичны (табл. 1). Наиболее эндотермичны аддукты незамещенного ацетилена.

Табл. 1. Энтальпия (ккал/моль) присоединения нуклеофилов к алкинам

Цис-			
	аммиак	имидазол	пиридин
HCCN	43,12	36,20	33,28
HCC-CN	25,95	15,82	14,70
Ph-CC-CN	27,39	17,77	18,05
Транс-			
	аммиак	имидазол	пиридин
HCCN	-	45,22	42,35
HCC-CN	27,84	17,31	20,16
Ph-CC-CN	28,05	18,82	20,17

Введение цианогруппы уменьшает эндотермичность, а введение фенильной группы практически не влияет на эндотермичность образования аддуктов. Эндотермичность образования аддуктов ацетилена с *n*-нуклеофилами убывает в ряду аммиак-имидазол-пиридин. Образование аддуктов замещенных ацетиленов с имидазолом и пиридином также сопряжено с меньшими энергетическими затратами, чем с NH<sub>3</sub>.

Аддукты *цис*-строения (рис.1) более выгодны их *транс*-изомеров. Различие в энергиях *цис*- и *транс*-аддуктов от 1 ккал/моль в аддукте фенилцианоацетилена с имидазолом до 9 ккал/моль в аддуктах незамещенного ацетилена (табл. 1). Для простейшего аддукта ацетилена с аммиаком минимум, соответствующий *транс*-изомеру в использованном приближении HF/6-31G\* не удалось локализовать.

Учет корреляционных эффектов в рамках MP2 уже на стадиях оптимизации геометрии практически не влияет на оценку энергий образования и

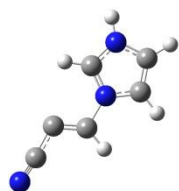


Рис. 1. Цис-аддукт цианацетилена с аммиаком

относительной устойчивости *цис*- и *транс*-форм исследуемых аддуктов. Расчет MP2/6-31G\*//MP2/6-31G\* предсказывает несколько большую (0,5–2,0 ккал/моль) по сравнению с MP2/6-31G\*//HF/6-31G\* эндотермичность образующихся аддуктов. Наибольшее расхождение (3,2 ккал/моль) получено для *цис*-изомера аддукта цианацетилена с имидазолом (рис.1). Разность энергий *цис*- и *транс*-изомеров при этом уменьшается с 2,0 ккал/моль до 0,5 ккал/моль.

Образование всех рассмотренных аддуктов сопровождается переносом электронной плотности с нуклеофила преимущественно на  $\beta$ -углеродный атом ацетиленового фрагмента. Оцененные в рамках метода NBO переносы зарядов составляют 0,5–0,6 заряда электрона (табл. 2).

Все рассматриваемые аддукты характеризуются высокими значениями дипольного момента, достигающего в случае цианацетилена с имидазолом

Табл. 2. Заряд на нуклеофиле (а.е.)

Цис-			
	аммиак	имидазол	пиридин
HCCN	0,50	0,55	0,47
HCC-CN	0,55	0,55	0,52
Ph-CC-CN	0,56	0,57	0,55
Транс-			
	аммиак	имидазол	пиридин
HCCN	-	0,54	0,46
HCC-CN	0,54	0,54	0,53
Ph-CC-CN	0,55	0,57	0,56

15,2 D, наименьшее значение дипольного момента 6,3 D имеет аддукт ацетилена с аммиаком (табл. 3).

Для всех *цис*-аддуктов, чем меньше эндотермичность аддукта, тем больше его дипольный момент.

Помимо таких характеристик образующихся аддуктов, как энтальпия образования, перенос

Табл. 3. Дипольные моменты (D)

Цис-			
	аммиак	имидазол	пиридин
HCCN	6,3	8,6	7,6
HCC-CN	11,3	15,2	13,3
Ph-CC-CN	10,2	10,2	12,7
Транс-			
	аммиак	имидазол	пиридин
HCCN	-	11,3	9,9
HCC-CN	9,0	12,1	11,5
Ph-CC-CN	8,0	10,6	10,1

электронной плотности и дипольный момент, необходимо рассмотреть изменение порядков образующейся C-N связи в аддуктах и

охарактеризовать наблюдаемое изменение валентности на атакующем атоме азота, которое может быть получено в рамках метода NBO. Порядок образующейся C-N связи в аддуктах даже для высоко эндотермичного аддукта ацетилена с аммиаком составляет 0,77, и возрастает до 0,86 в менее эндотермичном аддукте цианоацетилена с имидазолом. Равновесное расстояние C-N при этом сокращается от 1,539Å до 1,464Å. Суммарная валентность атакующего атома азота увеличивается с 3 до 3,2 в аддуктах с аммиаком, и до 3,5 в аддуктах с пиридином и имидазолом, в то время как на  $\beta$ -углеродном атоме ацетиленового фрагмента валентность в аддуктах с ацетиленом уменьшается с 4 до 3,0, а у замещенных ацетиленов до 3,3.

Эти особенности электронного строения, – избыточная валентность на акцепторе и недостаточная – на доноре, а также высокие значения дипольных моментов, в соответствии с критериями, предложенными<sup>7</sup>, позволяют характеризовать исследованные аддукты как цвиттерионные структуры.

Известно, что полярные растворители способны существенно стабилизировать цвиттер-ионные формы. Влияние растворителя может сказываться как на структурных параметрах цвиттер-иона, так и на относительных энергиях нуклеофилов, субстратов и образуемых ими аддуктов в растворе. Мы оценили лишь последний фактор, рассчитав энергии образования цвиттер-ионных аддуктов в растворителях различной полярности в рамках континуальной модели РСМ. Даже в неполярном растворителе (бензол) устойчивость образуемых цвиттер-ионных структур несколько повышается: на 3,0 ккал/моль стабилизируется цвиттер-ионный аддукт ацетилена с аммиаком, на 5,7 ккал/моль – цвиттер-ионный аддукт цианацетилена с имидазолом. Для близкого по полярности к имидазолу ацетона стабилизация, например, цвиттер-ионного аддукта цианацетилена с имидазолом повышается до 11,1 ккал/моль; его эндотермичность в растворе уменьшается с 15,8 ккал/моль в газовой фазе, до 4,7 ккал/моль в растворе.

Представленные выше результаты получены в приближении MP2/6-31G\*//HF/6-31G\*. При этом, однако, применимость одноконfigurационного приближения для описания исследуемых цвиттер-ионных структур неочевидна. Действительно, в качестве альтернативных цвиттер-ионным структурам часто рассматриваются структуры бирадикальные. Более того, в ходе экспериментальных исследований взаимодействия замещенных имидазолов с фенилцианацетиленом, с винилированием C2 углеродного атома, предположительно протекающих через образование цвиттер-ионных структур, на ранних стадиях реакции отмечалось появление устойчивого сигнала в спектре ЭПР.

Расчет с опцией STABLE в Gaussian-98 указывает на стабильность хартри-фоковского решения для цвиттер-ионного аддукта имидазола с цианацетиленом *цис*-строения. Расчет в рамках МК ССП для 8 электронов на 8 МО для этого соединения

указывает на доминирующий ( $> 95\%$ ) вклад основной конфигурации.

Полученные результаты показывают, что синглетное состояние является основным на всем пути взаимодействия имидазола с цианацетиленом, ведущего к формированию цвиттер-ионного N-аддукта, и достаточно надежно описывается в рамках одноконфигурационного приближения. Это дает основание для рассмотрения закономерностей взаимодействия замещенных ацетиленов с нейтральными азотсодержащими нуклеофилами в рамках аналогичных подходов.

В рамках метода MP2/6-31G\*\*/HF/6-31G\* были построены сечения поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) образования аддуктов ацетиленов и цианоацетиленов с аммиаком и имидазолом.

При взаимодействии электронодефицитных ацетиленов с N-нуклеофилами первоначально образуются устойчивые предреакционные комплексы с энергиями образования порядка 3 ккал/моль для незамещенного ацетилена, и 6-7 ккал/моль в случае цианоацетиленов.

Дальнейшее взаимодействие реагентов сопровождается *цис*- или *транс*-деформацией ацетиленового субстрата, сопряженное со значительным повышением энергии. На ППЭ локализованы стационарные точки, соответствующие переходным состояниям с *цис*- и *транс*-искажением  $\text{C}\equiv\text{C}$ -фрагмента, ведущим к образованию аддуктов *цис*- и *транс*-строения.

Образование аддуктов незамещенного ацетиленов с N-нуклеофилами связано с преодолением высоких энергетических барьеров. Для *цис*-аддукта ацетиленов с аммиаком этот барьер составляет 47,3 ккал/моль; как отмечалось выше минимум, соответствующий *транс*-изомеру не удалось локализовать. Активационные барьеры для *цис*- и *транс*-аддуктов ацетиленов с имидазолом так же высоки и составляют 43,7 ккал/моль и 46,3 ккал/моль соответственно.

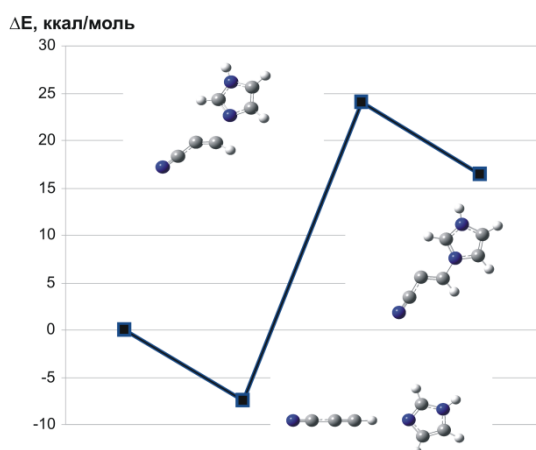


Рис. 2. Схема реакционного профиля образования *цис*-аддукта цианацетиленов с аммиаком

В цвиттер-ионных аддуктах, субстратом которых является цианацетилен, энергии активации снижаются и составляют 36,1 ккал/моль и 32,7 ккал/моль для *цис*- и *транс*-аддуктов цианацетиленов с аммиаком. Еще меньше активационные барьеры для цвиттер-ионных аддуктов цианацетиленов с имидазолом. Они составляют 31,4 ккал/моль для *цис*-изомера и 26,6 ккал/моль для соответствующего *транс*-аддукта. В целом для *цис*-изомеров барьеры активации больше, чем для *транс*-аналогов  $\sim$  на 4 ккал/моль.

На ППЭ в приближении HF *транс*-аддукт цианацетиленов с аммиаком отделен от реагентов энергетическим барьером в 3,28 ккал/моль, однако при учете колебательных поправок снижается до 1,16 ккал/моль и исчезает при учете эффектов корреляции, что означает кинетическую неустойчивость этого *транс*-аддукта. Изомеры *транс*-строения незамещенного ацетиленов с аммиаком и имидазолом кинетически нестабильны, как и *транс*-аддукт цианацетиленов с аммиаком.

Аддукты *цис*-строения кинетически устойчивы, барьеры их распада составляют от 2,3 ккал/моль для *цис*- $\text{NH}_3\text{-HCCCN}^+$ , до 7,5 ккал/моль для *цис*- $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2\text{-HCCCN}^+$ . При взаимодействии цианацетиленов с имидазолом образование термодинамически предпочтительного аддукта *цис*-строения сопряжено с более высоким активационным барьером, чем формирование менее устойчивого *транс*-аддукта.

Таким образом, взаимодействие аммиака, имидазола и пиридина с ацетиленом, цианоацетиленом и фенилцианоацетиленом приводит через образование слабо связанных предреакционных комплексов, к цвиттер-ионным аддуктам, при этом аддукты *цис*-строения термодинамически и кинетически более устойчивы, чем их *транс*-аналоги.

## Библиографический список

1. Трофимов Б. А., Гусарова Н. К. // *Успехи химии*. 2007. Т. 76, вып. 6. С. 550–570.
2. Трофимов Б. А., // *Современные проблемы органической химии*. 2010. вып. 15. С. 23–48.
3. Gonzales C., Schlegel H.B. // *J. Chem. Phys.* 1989. V. 90. P. 2154 – 2161.
4. GAMESS program package / M. W. Schmidt K. K. Baldridge, J. A. Boatz et al. // *J. Comput. Chem.* 1993. V. 14. P. 1347–1363.
5. Gaussian 94, Revision D.4, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, et al. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.
6. Tomasi J., Mennucci B., Cancès E. // *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*. 1999. №464. P. 211–226.
7. Jug K. // *Tetrahedron Lett.* 1985. V. 26. P. 1437–1440.